

## ИНТРАВИТРЕАЛЬНЫЕ ИНЪЕКЦИИ В ЛЕЧЕНИИ РЕТИНОБЛАСТОМЫ

МАКАРЕВИЧ О.О.

Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии, г. Минск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2020. – Том 19, №3. – С. 7-13.

## INTRAVITREAL INJECTIONS IN RETINOBLASTOMA TREATMENT

MAKAREVICH O.O.

Belarusian Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology, Minsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2020;19(3):7-13.

### Резюме.

Ретинобластома – наиболее часто встречающаяся первичная внутриглазная злокачественная опухоль детского возраста. Существует множество терапевтических возможностей для лечения данной опухоли, среди них системная полихимиотерапия и консолидирующие локальные методы контроля опухолевого процесса (криодеструкция, транспупиллярная термотерапия, транспупиллярная термохимиотерапия, лазерная абляция и др.), позволяющие избежать энуклеации и дистанционной лучевой терапии. Как правило, хороших результатов удастся достичь применением системной или интраартериальной химиотерапии в комбинации с лазерным лечением, но при наличии опухолевых клеток в стекловидном теле данная терапия является неэффективной. Интравитреальные инъекции цитостатических препаратов при ретинобластоме – метод лечения витреальных опухолевых отсевов, которые не поддаются лечению другими способами. Витреальные отсеки без применения интравитреальных инъекций приводят впоследствии к прогрессированию заболевания и к энуклеации глазного яблока. Для выполнения интравитреальных инъекций использовались такие препараты, как тиотепа, мелфалан, метотрексат, карбоплатин и др. В своих исследованиях Канеко и Судзуки определили, что мелфалан оказался самым эффективным препаратом среди 12, которые тестировались *in vitro*, а также впоследствии стало известным, что данный препарат не токсичен для сетчатки.

*Ключевые слова:* ретинобластома, интравитреальные инъекции, витреальные отсеки, цитостатические препараты.

### Abstract.

Retinoblastoma is the most common primary intraocular malignancy in infancy and childhood. There are many modalities for the management of retinoblastoma including polychemotherapy and focal consolidation therapeutic methods of tumoral process control (cryodestruction, transpupillary thermotherapy, transpupillary thermochemotherapy, laser ablation and others) that allow to avoid enucleation or external beam radiotherapy. Good results are usually achieved by providing systemic or intra-arterial chemotherapy combined with focal laser therapy, but the presence of vitreous seeds is an obstacle and it affects the final prognosis and eye salvage. Intravitreal injection of cytotoxic drugs in retinoblastoma is a method of treating vitreous seeds that cannot be treated with any other methods. Vitreous seeds without intravitreal injections application subsequently lead to the progression of the disease and to the eyeball enucleation. Several therapeutic agents were used for administering intravitreal injections such as thiotepa, melphalan, carboplatin and methotrexate, etc. Kaneko and Suzuki in their researches have found out that melphalan was the most effective drug among 12 drugs tested *in vitro*, and afterwards it has also been found that this drug is not toxic to the retina.

*Key words:* retinoblastoma, intravitreal injections, vitreous seeds, cytotoxic drugs.

Ретинобластома – наиболее часто встречающаяся внутриглазная опухоль у детей, имеющая нейроэктодермальное происхождение. Ре-

тинобластома составляет 3% от злокачественных опухолей, встречающихся у детей. Лечение ретинобластомы – сложная задача, которую решает

команда специалистов. В распоряжении врачей имеются различные терапевтические возможности, направленные на сохранение жизни ребенка, органа зрения, а также зрительных функций маленьких пациентов. Среди методов лечения выделяют системную химиотерапию, дистанционную лучевую терапию, брахитерапию, криодеструкцию, лазерные методы лечения, интраартериальную химиотерапию и интравитреальные инъекции. Каждая из данных опций очень важна в лечении ретинобластомы. Как правило, используется совокупность методик, но единого подхода к лечению ретинобластомы во всем мире не существует на данный момент. Особый интерес представляют интравитреальные инъекции при ретинобластоме, так как безопасность их применения при данном заболевании до настоящего времени остается поводом для дискуссий.

### **История применения интравитреальных инъекций в лечении ретинобластомы**

Исторические методы лечения ретинобластомы, такие как дистанционная лучевая терапия и системная химиотерапия, не обладают достаточной эффективностью при лечении опухолевых отсеков в стекловидном теле. Это относится к первичным опухолевым отсекам, а также отсекам, возникающим при рецидивах заболевания. В прошлом это заставляло исследователей искать эффективную систему доставки цитостатических препаратов для лечения витреальных отсеков ретинобластомы.

Одним из главных принципов консервативного лечения интраокулярной ретинобластомы считалось сохранение целостности оболочек глазного яблока на протяжении активного периода лечения пациента. Другими словами, любые процедуры, сопровождающиеся проколом глазного яблока с диагностической либо терапевтической целью, категорически отвергались из-за риска распространения злокачественных клеток за пределы оболочек глазного яблока. Данные представления подтверждаются рядом исследователей, описывающих орбитальную либо метастатическую ретинобластому, развившуюся в результате операций, проведенных на глазах, в которых не предполагалось наличие ретинобластомы на диагностическом этапе (витрэктомия pars plana, операции по поводу глаукомы и удалению катаракты). Распространение опухолевых клеток связано с рефлюксом внутриглазной жидкости, содержащей жизнеспособные опухолевые

клетки, возникающим при извлечении хирургических инструментов и излитии внутриглазного содержимого в момент проведения хирургических вмешательств. Особую опасность представляют длительные операции с вскрытием стенок глазного яблока на большом протяжении как при экстракапсулярной экстракции катаракты, так и во время применения системы непрерывного внутриглазного орошения с положительным давлением при витрэктомии [1]. В то же время тонкоигольная аспирационная биопсия должна быть не так опасна в контексте распространения ретинобластов, так как данная процедура занимает мало времени, характеризуется отрицательным давлением в полости глаза, что сводит риск излития внутриглазных жидкостей с опухолевыми клетками за пределы оболочек глазного яблока к минимуму. В то же время возможно распространение опухолевых клеток вдоль игольного тракта. Опухолевые клетки были обнаружены *ex vivo* в глазах, которые подверглись энуклеации после выполнения тонкоигольной аспирационной биопсии [2, 3]. Жизнеспособность данных опухолевых клеток *in vivo* остается сомнительной, так как рецидивов в экстраокулярных тканях обнаружено не было [4] после проведения тонкоигольной аспирационной биопсии иглой 25 G, за исключением одного неопубликованного случая [5].

Несмотря на очевидный риск рефлюкса, интравитреальное введение различных цитостатических средств проводилось в качестве «терапии отчаяния» в глазах с рецидивирующими витреальными отсеками, в том числе применяли тиотепу [6, 7], мелфалан [8, 9] и метотрексат [10]. Данных об экстрализации опухолевого процесса в результате проведенных инъекций не приводилось. Во всех этих исследованиях не проводилось практически никаких профилактических мер по предотвращению опухолевой диссеминации.

Начало внутриглазных инъекций при ретинобластоме было положено Эриксоном и Розенгеном в 1961 году с использованием тиотепы. Две отдельные группы снова использовали один и тот же агент через 3 десятилетия, а затем через 4 десятилетия. В последующие годы несколько препаратов использовались для внутриглазных инъекций при ретинобластоме, включая тимидинкиназу [11, 12], бевацизумаб [7, 13], метотрексат [10, 14], карбоплатин [14], и даже топотекан [10, 15]. Большой опыт Канеко и Судзуки положил начало интравитреальному использованию мелфалана. Эксперименты *in vitro* показали, что мелфалан

является эффективным препаратом в отношении ретинобластомы, который стал применяться как для интраартериальной химиотерапии, так и для интравитреальных инъекций. Из 52 статей, проиндексированных в «Medline» с пометками «ретинобластома» и «стекловидное тело» в их заголовках, 60% (31) из них были опубликованы с 2011 года, что свидетельствует о популярности этой темы в последние годы. Уровни эффективности для внутривенного введения мелфалана при лечении ретинобластомы были оценены в 60-100%, что является ошеломляющим ответом по сравнению с предшествующими методами. Препараты, которые вводятся при проведении интраартериальной химиотерапии, являются очевидным выбором для интравитреальных инъекций. Помимо мелфалана к ним относятся карбоплатин и топотекан. Мировая литература по интравитреальному применению карбоплатина у людей состоит из 2 случаев: 1 пациент получил одну инъекцию 3 мкг, а второй получил инъекцию в 6 мкг. Ни один глаз не показал ответа на лечение, и оба глаза были энуклеированы. С другой стороны, благодаря своему механизму действия топотекан обычно вводят в сочетании с другими цитостатическими средствами. Кроме того, некоторые группы комбинируют инъекции топотекана по 20 мкг с интравитреальным введением мелфалана. Некоторые клиники используют только топотекан для интравитреальных инъекций и достигают элиминации отсевов в стекловидном теле, однако эти результаты подтверждаются не всеми центрами.

Одновременно интраартериальная химиотерапия приобрела популярность и с тех пор стала первой линией лечения ретинобластомы в большинстве крупных центров. По сравнению с другими методами, интраартериальная химиотерапия обладает очень хорошей эффективностью в отношении витреальных отсевов. Однако эффективность данного метода очень сильно зависит от квалифицированной слаженной работы команды и даже тогда результат не всегда достигается в отношении всех опухолевых отсевов в стекловидном теле.

Техника проведения интравитреальных инъекций значительно отличается в различных клинических центрах. Обычно инъекция выполняется в области pars plana, примерно в 3 мм от лимба (хотя это расстояние может меняться в зависимости от возраста ребенка). Первоначально инъекции выполняли с недельным интервалом, некоторые центры продлили интервал до меся-

ца; 30 мкг - доза, которую большинство центров вводили в начале, но некоторые снижают дозу до 20 мкг. Наконец, некоторые центры сочетают интравитреальное введение мелфалана с перифокулярным или интравитреальным введением топотекана в надежде получить потенцирование эффекта. Количество инъекций зависит от того, к какой разновидности относятся витреальные отсевы. Классификация опухолевых витреальных отсевов [16, 17] была разработана для определения количества необходимых инъекций, кумулятивной дозы мелфалана, а также времени, необходимого для регрессии отсевов.

### **Классификация опухолевых витреальных отсевов**

#### **1. Пыль.**

Пыль появляется как порошок, разбрызганный по поверхности опухоли. Существует мнение, что данные отсевы происходят от смещения опухолевых клеток в стекловидное тело. Пыль обычно возникает у детей самого младшего возраста (в среднем 11 месяцев) по сравнению с другими видами отсевов (сферы и облака). Характерно, что данные отсевы обнаруживаются в одном месте, локально, обычно перекрывая опухоль сетчатки.

Регрессия при интравитреальном введении мелфалана происходит при наименьшей кумулятивной дозе, наименьшей средней дозе лекарственного средства и наименьшем количестве инъекций. Данный вид витреальных отсевов реагирует примерно через 2 недели после первой из еженедельных инъекций, что является кратчайшим периодом времени по сравнению с другими видами отсевов. Пыль, как правило, превращается в офтальмоскопически не обнаруживаемый, так называемый тип регрессии 0.

#### **2. Сферы**

Сферы имеют округлую форму и могут перемежаться с пылью или облаками. Они могут быть однородными или иметь внешнюю оболочку, которая отличается от внутренней сердцевины (она может быть полупрозрачной или прозрачной). Некоторые исследователи утверждают, что сферы являются результатом клональной экспансии опухолевых клеток, которые перемещаются в стекловидное тело. Сферы преимущественно происходят из постэкваториальной области глазного дна и возникают в равной степени у детей с односторонним и двусторонним заболеванием. Их можно найти локализовано и диффузно в

стекловидном теле. Сферы регрессируют в ответ на интравитреально введенный мелфалан приблизительно через 6-8 недель, что является средней продолжительностью ответа по сравнению с пылью и облаками. Они получают значительно меньше инъекций и меньшую кумулятивную дозу мелфалана, чем облака, чтобы регрессия стала очевидной. Сферы сначала рассеиваются (псевдорост), а затем принимают 1 из 3 паттернов регрессии: не обнаруживаемые с помощью офтальмоскопии (тип регрессии 0), кальцинированные (тип регрессии I) или аморфные следы (тип регрессии II) или комбинация последних 2 типов регрессии (тип регрессии III).

### 3. Облака

Облака появляются вследствие скопления помутнений стекловидного тела, которые часто настолько плотны, что их трудно отличить от опухоли сетчатки. Данные отсеы могут иметь истонченные, заостренные края, простирающиеся в стекловидное тело. Пыль и сферы могут сопровождать данный вид отсевов. Одна из теорий предполагает, что облака являются результатом массивного переноса опухолевых клеток в стекловидное тело. Облака обычно возникают у детей старшего возраста. Они преимущественно происходят из самой передней части глазного дна – между экватором и зубчатой линией. Данный вид отсевов имеет явное преобладание у детей с односторонним заболеванием, в отличие от пыли и сфер, которые могут встречаться как при монолатеральной, так и при билатеральной ретинобластоме. Имеют диффузное распространение. Облакам требуется больше времени для регрессии (7-8 месяцев), при этом они получают больше инъекций и более высокую кумулятивную и среднюю дозу мелфалана. Как правило, облака первоначально регрессируют до кальцинированных или аморфных гранул. В течение длительного времени эти отсеы становятся не обнаруживаемыми при офтальмоскопии. Из-за длительного периода регрессии, иногда ошибочно полагают, что витреальные отсеы в виде облаков все еще активны и возможно выполнение энуклеации, которой можно было избежать.

## Описание процедуры выполнения интравитреальных инъекций при ретинобластоме

### Критерии соответствия

Показания к проведению интравитреаль-

ных инъекций должны соответствовать следующим условиям:

оценивается с помощью ультразвуковой биомикроскопии область pars plana (плоская часть цилиарного тела):

- 1) наличие прозрачных сред в месте инъекции;
- 2) отсутствие инвазии передней и задней камеры глазного яблока;
- 3) отсутствие опухоли в месте предполагаемого вкола иглы;
- 4) отсутствие витреальных отсевов в месте предполагаемого вкола иглы;
- 5) отсутствие отслойки сетчатки в месте предполагаемого проведения инъекции.

### Техника инъекции

Вся процедура проводится под микроскопом в условиях медикаментозного мидриаза под наркозом.

### Создание временной гипотонии

Парацентез передней камеры [18] проводился через трек роговицы лимба, созданный с помощью клинка 25G (диаметр составляет 0,5 мм) без перфорирования десцеметовой мембраны. Игла 32G (внешний диаметр иглы 0,23 мм), установленная на туберкулиновый шприц, вводится через трек тангенциально в переднюю камеру по периферии и параллельно радужной оболочке. Объем 0,1-0,15 мл (объем равный тому, который планируется ввести при выполнении интравитреальной инъекции) водянистой влаги аспирируется и отправляется для цитологического анализа. При извлечении иглы не должно быть излития влаги передней камеры.

Альтернативным способом снижения внутриглазного давления для предупреждения рефлюкса содержимого стекловидного тела с опухолевыми клетками в момент выполнения интравитреальной инъекции может быть использование пальцевого массажа глазного яблока в течение одной минуты непосредственно перед инъекцией с последующим контролем внутриглазного давления [11].

### Интравитреальная инъекция

Место для интравитреальной инъекции располагается в 2,5-3,5 мм от лимба в необходимом меридиане. Затем игла 32G, установленная на туберкулиновом шприце, вводится перпендикулярно через конъюнктиву и склеру до тех пор, пока кончик иглы не достигнет центра полости стекловидного тела. Время для позиционирования иглы не должно превышать 10 с. Расчетный

объем вводится болюсно в течение 5 с при визуализации кончика иглы. Доза мелфалана составляет 20 мкг, но ее можно увеличивать на 2-4 мкг до 30 мкг в каждой из следующих ситуаций: возраст старше 2 лет; диффузный характер и / или высокая плотность отсевов; предыдущее интраартериальное воздействие мелфалана; рецидив после предыдущей интравитреальной инъекции.

Три цикла заморозки и оттаивания (6 с каждый) применяются без отступа от места инъекции во время извлечения иглы с помощью криохирургической офтальмологической системы [18].

Che'vez-Barríos и его коллеги использовали «транскорнеальный подход» (через роовицу) вместо более широко используемого местоположения *pars plana* для минимизирования риска распространения опухоли во время инъекции [11].

Еще одним способом предотвращения диссеминации опухолевых клеток является субконъюнктивальное или субтеноновое введение цитостатического препарата в проекции проводимой интравитреальной инъекции [7, 14].

#### Окончательные меры

После проведения процедуры в 1 мм от лимба фиксируется пинцетом конъюктива и тенонова капсула, глазное яблоко вращается во всех направлениях, без давления, для улучшения диффузии цитостатического средства. После процедуры назначаются инстилляции антибиотика и глюкокортикоидов 3 раза в день в течение 1 недели.

Оценка статуса глазного яблока после проведения инъекции проводится через 7-10 дней, выполняется последующая инъекция препарата. Мониторинг проводился под наркозом с помощью фотографии глазного дна с использованием ретинальной педиатрической камеры и ультразвукового исследования (В-сканирования). При каждом посещении оценивается остаточная масса опухолевых отсевов. Интравитреальные инъекции выполняются каждые 7-10 дней, вплоть до восьми инъекций, до тех пор, пока не наблюдается полная фрагментация отсевов или не достигается полный ответ. Полный ответ считается достигнутым в том случае, если витреальные отсеки (1) полностью исчезли (регрессия отсеков стекловидного тела тип 0) или преобразованы в (2) остатки кальцинированного материала (регрессия отсеков стекловидного тела типа I), или аморфные следы (тип регрессии II) или комбинация последних 2 типов регрессии (тип регрессии III). Консолидирующая инъекция, как правило, выполняется при достижении полного ответа во

время очередного контроля. Курс интравитреальных инъекций может быть повторен, если рецидив отсеков в стекловидном теле произошел из другого источника. Одновременно с этим возможно применение других локальных методов лечения, чтобы уничтожить источник витреальных отсеков на сетчатке. Осложнения систематически оцениваются перед каждой инъекцией с помощью фотографии на ретинальной педиатрической камере и в отдельных случаях с помощью флуоресцентной ангиографии. Оценка осложнений ограничивается наличием или отсутствием локальной периферической ретинопатии.

Для интравитреальных инъекций используется мелфалан, поставляемый в виде 50 мг стерильного лиофилизированного порошка с 10 мл специального растворителя, содержащего повидон и пропиленгликоль, для разведения. Упаковки хранятся при комнатной температуре (15-25°C) в защищенном от света месте. Раствор готовится в помещении биологической безопасности (уровень III). После восстановления до 5 мг / мл раствор встряхивается до достижения прозрачности. Перед введением 1 мл раствора мелфалана дополнительно разбавляется в 24 мл 0,9% хлорида натрия до концентрации мелфалана 0,2 мг / мл (200 мкг/мл). Восстановленное лекарственное средство в объеме, равном 0,3 мл, переносят в шприц Люер Лок (Luer Lock) объемом 1 мл. В результате 0,1 мл раствора содержит 20 мкг препарата, 0,125 мл – 25 мкг, 0,15 мл – 30 мкг мелфалана соответственно [19]. Конечное разведение стабильно в течение 3 часов при температуре 2-8°C.

## **Заключение**

Существует как минимум пять параметров, возможно, ответственных за риск роста экстраокулярной опухоли после проведения интравитреальной инъекции, а именно: (1) количество инъекций и диаметр тракта иглы; (2) наличие опухоли в месте введения иглы; (3) градиент давления на склеру во время процедуры; (4) чрезмерная продолжительность воздействия и (5) потенциальное распространение опухолевых клеток по тракту иглы. Для минимизации роли каждого из данных факторов предусмотрены следующие ключевые моменты: создание гипотонии для исключения рефлюкса внутриглазной жидкости с опухолевыми клетками (аспирация влаги передней камеры в объеме, который планируется ввести интравитреально, либо массаж глазного яблока перед проце-

дурой); выполнение ультразвуковой биомикроскопии перед процедурой для исключения попадания иглы в опухолевый клон, а также для исключения попадания клеток ретинобластомы в субретинальное пространство при наличии отслойки сетчатки; использование иглы 32G, создающей минимальное склеральное отверстие около 10 микрон; короткая продолжительность процедуры (10 с для позиционирования иглы и 5 с для введения препарата непосредственно); стерилизация тракта иглы путем нанесения криоаппликаций в месте инъекции в момент извлечения иглы.

Для решения вопроса о применении интравитреальных инъекций при лечении ретинобластомы должны соблюдаться следующие условия: показания обсуждаются командой специалистов, занимающихся лечением ретинобластомы в специализированном онкологическом центре, процедура выполняется хирургом-онкоофтальмологом, меридиан для выполнения инъекции тщательно отобран, не содержит опухолевых масс и хорошо визуализируется, нет противопоказаний для выполнения интравитреальной инъекции (глаза группы Е по международной классификации ретинобластомы, а также наличие опухолевых масс в передних отделах стекловидного тела). Также важным является тот факт, что данные инъекции не заменяют основные методы лечения ретинобластомы и не могут использоваться изолированно. Таким образом, интравитреальные инъекции имеют низкую стоимость по сравнению с другими доступными консолидирующими методами, такими как интраартериальная химиотерапия или дистанционная лучевая терапия, безопасность и эффективность данной процедуры высоки, однако исследования в этой области ведутся и в настоящее время.

*Особую благодарность выражаю научному руководителю Конопле Наталье Евгеньевне за критический анализ и редактирование данной статьи.*

*I express profound gratitude to my scientific supervisor Konoplya Natalya Evgenyevna for her critical analysis and revising this article.*

## Литература

1. Vitrectomy in eyes with unsuspected retinoblastoma / C. L. Shields [et al.] // Ophthalmology. – 2000 Dec. – Vol. 107, N 12. – P. 2250–2255.
2. Karcioğlu, Z. A. Tumor seeding in ocular fine needle aspiration biopsy / Z. A. Karcioğlu, R. A. Gordon, G. L. Karcioğlu // Ophthalmology. – 1985 Dec. – Vol. 92, N 12. – P. 1763–1767.
3. Fine needle aspiration biopsy in pediatric ophthalmic tumors and pseudotumors / B. J. O'Hara [et al.] // Acta Cytol. – 1993 Mar-Apr. – Vol. 37, N 2. – P. 125–130.
4. Eide, N. Fine-needle aspiration biopsy and other biopsies in suspected intraocular malignant disease: a review / N. Eide, L. Walaas // Acta Ophthalmol. – 2009 Sep. – Vol. 87, N 6. – P. 588–601.
5. Karcioğlu, Z. A. Fine needle aspiration biopsy (FNAB) for retinoblastoma / Z. A. Karcioğlu // Retina. – 2002 Dec. – Vol. 22, N 6. – P. 707–710.
6. Ericson, L. A. Present therapeutic resources in retinoblastoma / L. A. Ericson, B. H. Rosengren // Acta Ophthalmol. (Copenh.). – 1961. – Vol. 39. – P. 569–576.
7. Seregard, S. Intravitreal chemotherapy for recurrent retinoblastoma in an only eye / S. Seregard, E. Kock, E. af Trampe // Br. J. Ophthalmol. – 1995 Feb. – Vol. 79, N 2. – P. 194–195.
8. Kaneko, A. Eye-preservation treatment of retinoblastoma with vitreous seeding / A. Kaneko, S. Suzuki // Jpn. J. Clin. Oncol. – 2003 Dec. – Vol. 33, N 12. – P. 601–607.
9. Suzuki, S. Management of intraocular retinoblastoma and ocular prognosis / S. Suzuki, A. Kaneko // Int. J. Clin. Oncol. – 2004 Feb. – Vol. 9, N 1. – P. 1–6.
10. Kivela, T. Intravitreal methotrexate for retinoblastoma / T. Kivela, S. Eskelin, M. Paloheimo // Ophthalmology. – 2011 Aug. – Vol. 118, N 8. – P. 1689–1699.
11. Response of retinoblastoma with vitreous tumor seeding to adenovirus-mediated delivery of thymidine kinase followed by ganciclovir / P. Che'vez-Barrios [et al.] // J. Clin. Oncol. – 2005 Nov. – Vol. 23, N 31. – P. 7927–7935.
12. Local and Systemic toxicity of intravitreal melphalan for vitreous seeding in retinoblastoma: a preclinical and clinical study / J. H. Francis [et al.] // Ophthalmology. – 2014 Sep. – Vol. 121, N 9. – P. 1810–1817.
13. Globe conserving treatment of the only eye in bilateral retinoblastoma / V. Lee [et al.] // Br. J. Ophthalmol. – 2003 Nov. – Vol. 87, N 11. – P. 1374–1380.
14. Combined intravitreal and subconjunctival carboplatin for retinoblastoma with vitreous seeds / S. J. Smith [et al.] // Br. J. Ophthalmol. – 2012 Aug. – Vol. 96, N 8. – P. 1073–1077.
15. Combined intravitreal melphalan and topotecan for refractory or recurrent vitreous seeding from retinoblastoma / F. Ghassemi [et al.] // JAMA Ophthalmol. – 2014 Aug. – Vol. 132, N 8. – P. 936–941.
16. The classification of vitreous seeds in retinoblastoma and response to intravitreal melphalan / J. H. Francis [et al.] // Ophthalmology. – 2015 Jun. – Vol. 122, N 6. – P. 1173–1179.
17. Munier, F. L. Classification and management of seeds in retinoblastoma. Ellsworth Lecture Ghent August 24th 2013 / F. L. Munier // Ophthalmic Genet. – 2014 Dec. – Vol. 35, N 4. – P. 193–207.
18. Profiling safety of intravitreal injections for retinoblastoma using an anti-reflux procedure and sterilisation of the needle track / F. L. Munier [et al.] // Br. J. Ophthalmol. – 2012 Aug. – Vol. 96, N 8. – P. 1084–1087.
19. Intravitreal Melphalan Chemotherapy for Vitreous Seeds in Retinoblastoma / Y. A. Yousef [et al.] // J. Ophthalmol. – 2020 Jan. – Vol. 2020. – 8628525.

Поступила 19.02.2020 г.

Принята в печать 01.06.2020 г.

## References

- Shields CL, Honavar S, Shields JA, Demirci H, Meadows A. Vitrectomy in eyes with unsuspected retinoblastoma. *Ophthalmology*. 2000 Dec;107(12):2250-5. doi: 10.1016/s0161-6420(00)00427-9
- Karcioglu ZA, Gordon RA, Karcioglu GL. Tumor seeding in ocular fine needle aspiration biopsy. *Ophthalmology*. 1985 Dec;92(12):1763-7. doi: 10.1016/s0161-6420(85)34105-2
- O'Hara BJ, Ehya H, Shields JA, Augsburger JJ, Shields CL, Eagle Jr RC. Fine needle aspiration biopsy in pediatric ophthalmic tumors and pseudotumors. *Acta Cytol*. 1993 Mar-Apr;37(2):125-30.
- Eide N, Walaas L. Fine-needle aspiration biopsy and other biopsies in suspected intraocular malignant disease: a review. *Acta Ophthalmol*. 2009 Sep;87(6):588-601. doi: 10.1111/j.1755-3768.2009.01637.x
- Karcioglu ZA. Fine needle aspiration biopsy (FNAB) for retinoblastoma. *Retina*. 2002 Dec;22(6):707-10. doi: 10.1097/00006982-200212000-00004
- Ericson LA, Rosengren BH. Present therapeutic resources in retinoblastoma. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 1961;39:569-76. doi: 10.1111/j.1755-3768.1961.tb00269.x
- Seregard S, Kock E, af Trampe E. Intravitreal chemotherapy for recurrent retinoblastoma in an only eye. *Br J Ophthalmol*. 1995 Feb;79(2):194-5. doi: 10.1136/bjo.79.2.194
- Kaneko A, Suzuki S. Eye-preservation treatment of retinoblastoma with vitreous seeding. *Jpn J Clin Oncol*. 2003 Dec;33(12):601-7.
- Suzuki S, Kaneko A. Management of intraocular retinoblastoma and ocular prognosis. *Int J Clin Oncol*. 2004 Feb;9(1):1-6. doi: 10.1007/s10147-003-0366-0
- Kivela T, Eskelin S, Paloheimo M. Intravitreal methotrexate for retinoblastoma. *Ophthalmology*. 2011 Aug;118(8):1689, 1689.e1-6. doi: 10.1016/j.ophtha.2011.02.005
- Chávez-Barrios P, Chintagumpala M, Mieler W, Paysse E, Boniuk M, Kozinetz C, et al. Response of retinoblastoma with vitreous tumor seeding to adenovirus-mediated delivery of thymidine kinase followed by ganciclovir. *J Clin Oncol*. 2005 Nov;23(31):7927-35. doi: 10.1200/JCO.2004.00.1883
- Francis JH, Schaiquevich P, Buitrago E, Del Sole MJ, Zapata G, Croxatto JO, et al. Local and Systemic toxicity of intravitreal melphalan for vitreous seeding in retinoblastoma: a preclinical and clinical study. *Ophthalmology*. 2014 Sep;121(9):1810-7. doi: 10.1016/j.ophtha.2014.03.028.
- Lee V, Hungerford JL, Bunce C, Ahmed F, Kingston JE, Plowman PN. Globe conserving treatment of the only eye in bilateral retinoblastoma. *Br J Ophthalmol*. 2003 Nov;87(11):1374-80. doi: 10.1136/bjo.87.11.1374
- Smith SJ, Pulido JS, Salomão DR, Smith BD, Mohny B. Combined intravitreal and subconjunctival carboplatin for retinoblastoma with vitreous seeds. *Br J Ophthalmol*. 2012 Aug;96(8):1073-7. doi: 10.1136/bjophthalmol-2011-300829
- Ghassemi F, Shields CL, Ghadimi H, Khodabandeh A, Roohipour R. Combined intravitreal melphalan and topotecan for refractory or recurrent vitreous seeding from retinoblastoma. *JAMA Ophthalmol*. 2014 Aug;132(8):936-41. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2014.414
- Francis JH, Abramson DH, Gaillard M-C, Marr BP, Popovic MB, Munier FL. The classification of vitreous seeds in retinoblastoma and response to intravitreal melphalan. *Ophthalmology*. 2015 Jun;122(6):1173-9. doi: 10.1016/j.ophtha.2015.01.017
- Munier FL. Classification and management of seeds in retinoblastoma. *Ellsworth Lecture Ghent August 24th 2013. Ophthalmic Genet*. 2014 Dec;35(4):193-207. doi: 10.3109/13816810.2014.973045
- Munier FL, Soliman S, Moulin AP, Gaillard M-C, Balmer A, Beck-Popovic M. Profiling safety of intravitreal injections for retinoblastoma using an anti-reflux procedure and sterilisation of the needle track. *Br J Ophthalmol*. 2012 Aug;96(8):1084-7. doi: 10.1136/bjophthalmol-2011-301016
- Yousef YA, Noureldin AM, Sultan I, Deebajah R, Al-Hussaini M, Shawagfeh M, et al. Intravitreal Melphalan Chemotherapy for Vitreous Seeds in Retinoblastoma. *J Ophthalmol*. 2020 Jan;2020:8628525. doi: 10.1155/2020/

Submitted 19.02.2020

Accepted 01.06.2020

## Сведения об авторах:

Макаревич О.О. – аспирант Республиканского научно-практического центра детской онкологии, гематологии и иммунологии.

## Information about authors:

Makarevich O.O. – postgraduate of the Belarusian Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology.

**Адрес для корреспонденции:** Республика Беларусь, 223053, Минский р-н, д. Боровляны, ул. Фрунзенская, д. 43, Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии. E-mail: vogika@yandex.ru – Макаревич Оксана Олеговна.

**Correspondence address:** Republic of Belarus, 223053, Minsk district, village of Borovlyany, 43 Frunzenskaya str., Belarusian Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology. E-mail: vogika@yandex.ru – Oksana O. Makarevich.